

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Immunologie

Fabian Hauck, Wolfgang Kern

Immunologie

Angeborene Störungen der Immunität (Übersicht)

Fabian Hauck

Steckbrief

Angeborene Störungen der Immunität („inborn errors of immunity“, IEI) sind monogenetische Erkrankungen oder deren auf Autoimmunität basierenden Phänokopien. Die aktuelle Klassifikation der International Union of Immunological Societies (IUIS) gliedert IEI in zehn Hauptgruppen mit 485 Entitäten. Bioinformatische Schätzungen gehen aber von mehr als 3000 möglichen Entitäten aus. Zusätzlich sind inzwischen Störungen der Immunität beschrieben, die durch somatische Mutationen immunologisch relevanter Gene entstehen.

Synonyme

- angeborene Störungen der Immunität (ASI)
- primäre Immundefekte (PID)
- inborn errors of immunity (IEI)

Keywords

- IEI
- PID
- Autoinflammation
- Autoimmunität
- Infektionsanfälligkeit
- Atopie
- Knochenmarksversagen
- Tumorprädisposition
- Syndrom

Definition

Angeborene Störungen der Immunität („inborn errors of immunity“, IEI) sind monogenetische Erkrankungen oder deren auf Autoimmunität basierenden Phänokopien.

Epidemiologie

- Die aktuelle Klassifikation der International Union of Immunological Societies (IUIS) enthält 485 monogenetische angeborene Störungen der Immunität [2].
- Mitunter sind pro klassifizierte Entität nur ein Individuum oder einer Familie mit mehreren Individuen beschrieben.

- IEI gehören also grundsätzlich zu den seltenen Erkrankungen mit einer Prävalenz von ≤1:10000.
- Als Gruppe wird jedoch für IEI eine Prävalenz von 1:2000–5000 angenommen.

Ätiologie und Pathogenese

- Angeborene Störungen der Immunität sind monogenetische Erkrankungen oder deren auf Autoimmunität basierenden Phänokopien.
- Die Natur der genetischen Variante ist entscheidend, denn biallelische Loss-of-Function-Varianten in CARD11 („caspase recruitment domain family member 11") führen zu einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), monoallelische dominant-negative (DN) CARD11-Varianten zur schweren Atopie und monoallelische CARD11-Gain-of-Function-Varianten zu einem autoinflammatorischen und lymphoproliferativen Syndrom.
- Pathophysiologisch führen diese monogenetischen Varianten zum quantitativen Verlust oder zur qualitativen Beeinträchtigung von Molekülen und Zellen der zellintrinsischen, der angeborenen zellulären und humoralen sowie der erworbenen zellulären und humoralen Immunität oder zu einer diese didaktischen Systeme überlappenden kombinierten Beeinträchtigung.
- Auf Autoimmunität basierende Phänokopien imitieren diese Beeinträchtigungen durch beispielweise Autoantikörper gegen Interferone oder Zytokine.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Die aktuelle Klassifikation der International Union of Immunological Societies (IUIS) gliedert IEI in zehn Hauptgruppen mit 485 Entitäten.
- Folgende Hauptgruppen sind definiert:
  - Immundefekte, welche die zelluläre und humorale Immunität beeinträchtigen
  - Immundefekte mit assoziierter syndromaler Erkrankung
  - überwiegende Antikörpermangelerkrankungen
  - Erkrankungen mit Immundysregulation
  - angeborene Störungen der Phagozytenzahl und/oder Phagozytenfunktion
  - Erkrankungen der intrinsischen und angeborenen Immunität
  - autoinflammatorische Erkrankung
  - Komplementdefekte
  - Erkrankungen mit Knochenmarksversagen
  - Phänokopien angeborener Störungen der Immunität

Symptomatik

- Klinisch manifestieren sich IEI vorwiegend im Kindes- und Jugendalter, aber auch im jungen und fortgeschrittenen Erwachsenenalter mit Autoinflammation, Autoimmunität, pathologischer Infektionsanfälligkeit, Atopie, Knochenmarksversagen, Tumorprädisposition und teilweise zusätzlichen syndromalen Merkmalen.
- Auf der einen Seite kann genetische Heterogenität zu prototypischen Phänotypen führen, d.h. unterschiedliche Gendefekte, z.B. die Defizienz von PRF1 (Perforin) und STX11 (Syntaxin), führen beide zur familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (FHL).
- Auf der anderen Seite kann ein distinkter Genotyp zu pleiotropen Phänotypen führen, d.h. ein Gendefekt, z.B. die Haploinsuffizienz von SOCS1 („suppressor of cytokine signaling 1") führt zu einem hypereosinophilen Syndrom (HES), einer Autoimmunhepatitis (AIH) oder einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) in unterschiedlichen Mitgliedern einer Familie.
- Patienten mit IEI werden somit nicht nur in der klinischen Immunologie vorstellig, sondern in verschiedenen pädiatrischen und internistischen Fachdisziplinen, insbesondere der Rheumatologie, Infektiologie, Allergologie, Hämatologie und Onkologie. Im Fall organspezifischer Manifestationen können sie auch primär in der Pneumologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Dermatologie und Neurologie betreut werden.

- Da IEI auch mit tradierten Phänotypen, z.B. einem systemische Lupus erythematodes (SLE), einer pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) oder einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) manifestieren, ist es nicht selbstverständlich, dass differenzialdiagnostisch ein IEI in Betracht gezogen wird. Dies trifft insbesondere für die Erwachsenenmedizin zu und nicht selten werden Erwachsene mit IEI erst dann diagnostiziert, wenn ein pädiatrischer Indexpatient identifiziert wurde.
- Die Symptomatik der IEI als Systemerkrankung umfasst also ein weites Spektrum.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf IEI wird in der S2k-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID)" dargelegt.
- In dieser Leitlinie sind 14 Kernaussagen beschrieben, insbesondere die Warnzeichen für eine pathologische Infektionsanfälligkeit („ELVIS"-Kriterien) und eine Immundysregulation („GARFIELD"-Kriterien) [3]:
  - pathologische Infektionsanfälligkeit „ELVIS": Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe
  - Immundysregulation „GARFIELD": Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
  - Gedeihstörung
  - auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)
  - Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
  - genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenenscreening auf primäre Immundefekte
- Das diagnostische Vorgehen ist insbesondere in folgenden Kernaussagen zusammengefasst:
  - Kernempfehlung 8: Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll eine Stufendiagnostik erfolgen: Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).
  - Kernempfehlung 9: Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.
  - Kernempfehlung 10: Die genetische Diagnostik von primären Immundefekten soll nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt und nach Durchführung einer genetischen Beratung erfolgen.
  - Kernempfehlung 11: Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen.
  - Kernempfehlung 12: Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen. Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz normaler Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein in der Immundefektdiagnostik erfahrener Arzt kontaktiert werden.
  - Kernempfehlung 13: Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:
    - Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
    - schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
    - persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres

Hämophagozytosesyndrom)
    - schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/µl, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
    - schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie angeborener Störungen der Immunität sollte immer durch einen in der Diagnostik und Therapie von IEI erfahrenen Arzt erfolgen.
- Grundsätzlich stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:
    - antiinfektive Therapie
    - immunsuppressive Therapie
    - Immunglobulinersatztherapie (s. auch [1])
    - hämatopoietische Wachstumsfaktoren
    - monoklonale Antikörper
    - „small molecules"
    - allogene hämatopoietische Zelltherapie
    - autologe hämatopoietische Gentherapie

Literatur

Quellenangaben

- [1] Bernuth H, Faßhauer M, Liese J et al. S3-Leitlinie Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen" (04/2019). Im Internet: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/189–001; Stand: 10.01.2024
- [2] Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2022; 42: 1508–1520
- [3] Farmand S, Baumann U, von Bernuth H et al. S2k-Leitlinie Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID) – Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten (10/2017). Im Internet: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/112–001; Stand: 10.01.2024

Durchflusszytometrie

Wolfgang Kern

Steckbrief

Die multiparametrische Durchflusszytometrie (MFC) ist heute ein integraler Bestandteil der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. Über die simultane Analyse der Expression einer Vielzahl von Antigenen werden zahlreiche Zellpopulationen voneinander unterschieden und durch ihr Antigenexpressionsmuster charakterisiert. Dies erlaubt die Identifizierung und Subklassifikation von Leukämien und Lymphomen. Durch die Analyse einer großen Anzahl an Zellen erreicht die MFC eine hohe Sensitivität und ist somit für die Quantifizierung minimaler Resterkrankung im Krankheitsverlauf verschiedener Neoplasien sehr gut geeignet. Die volle Ausschöpfung ihres Potenzials erfährt die MFC in der interaktiven Anwendung zusammen mit den weiteren diagnostischen Standbeinen Zytomorphologie, Zytogenetik und Molekulargenetik.

Synonyme

- Immunzytologie
- Immunphänotypisierung
- flow cytometry

Keywords

- Durchflusszytometrie
- Immunphänotypisierung
- flow cytometry

Definition

Mithilfe der Immunphänotypisierung werden die in Blut- und Knochenmarkproben enthaltenen Zellpopulationen identifiziert, quantifiziert und charakterisiert.

Unterschieden werden die verschiedenen Zellen anhand ihrer Streulichteigenschaften, die durch die Zellgröße und die Heterogenität des Zellinneren bestimmt werden, sowie anhand ihres Antigenexpressionsmusters.

Pro Messvorgang werden bis zu 18 verschiedene Antigene auf 50000–100000 Zellen innerhalb sehr kurzer Zeit analysiert.

Bei der Erfassung minimaler Resterkrankung (MRD) wird durch die Analyse von 500000–1 Mio. Zellen eine hohe Sensitivität erreicht.

Einordnung der Methode im Vergleich zu weiteren Methoden

- Die Durchflusszytometrie ist zusammen mit Zytomorphologie, Zytogenetik/FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), Molekulargenetik und Histopathologie Bestandteil der integrierten Diagnostik hämatologischer Neoplasien.

Indikationen

- Der diagnostische Schwerpunkt der MFC liegt im Nachweis akuter Leukämien und maligner Lymphome sowie in der Erfassung und Quantifizierung minimaler Resterkrankung im Verlauf unter Therapie.
- Die MFC ist indiziert zur Abklärung von:
  - klinischen Zeichen einer hämatologischen Neoplasie
  - Zytopenien
  - Leukozytosen
  - atypischen Zellen, Blasten, Zellen in Aszites, Pleuraerguss und Liquor
  - Organomegalie, Raumforderungen
- Monitoring bekannter Erkrankungen

Aufklärung und spezielle Risiken

- Die Aufklärung zur Immunphänotypisierung erfolgt durch den klinisch betreuenden Arzt im Kontext der Aufklärung zur gesamten hämatologischen Diagnostik.
- Eine Minimierung des Risikos wird für alle diagnostischen Methoden durch die Anwendung eines Qualitätsmanagementsystems erreicht.

Personal, Material und Einstelltechnik

- peripheres Blut
- Knochenmarkaspirat
- Aszites
- Pleuraerguss
- Liquor

Durchführung

- Bei der MFC durchlaufen die Zellen einen Laserstrahl und verändern ihn; anhand dieser Veränderung lassen sich verschiedene Struktur- und Oberflächeneigenschaften der Zellen charakterisieren.
- Diese Veränderungen sind bedingt durch:
  - die Struktureigenschaften der Zellen

    - an monoklonale Antikörper gekoppelte Fluoreszenzfarbstoffe
- Struktureigenschaften der Zellen:
    - Diese werden in Form der Streuung des Laserlichts im geraden und im rechtwinkligen Strahlengang erfasst.
    - Dabei gilt:
        - zunehmende Vorwärtsstreuung des Laserstrahls („forward scatter“, FSC) entspricht Zunahme der Zellgröße
        - Ausmaß der Seitwärtsstreuung des Laserstrahls („sideward scatter“, SSC) korreliert mit der Heterogenität der zellulären Binnenstruktur (entspricht im Wesentlichen der Granulierung der Zelle)
- Fluoreszenzfarbstoffe:
    - Kopplung von Fluoreszenzfarbstoffen an monoklonale Antikörper
    - Dadurch gelingt es, Antigenstrukturen auf der Zelloberfläche und im Zellinneren zu erfassen (simultane Erfassung von gleichzeitig 10 und mehr Antigenen).
- Abgrenzung der verschiedenen in einer Blut- oder Knochenmarkprobe enthaltenen Zellpopulationen über ihr SSC-Signal und ihre CD45-Expressionsstärke (Abb. 117.1):
    - Monozyten weisen die stärkste Expression von CD45 (CD = Cluster of Differentiation) und ein schwaches SSC-Signal auf.
    - Lymphozyten weisen ebenfalls eine starke CD45-Expression und kaum ein SSC-Signal auf.
    - Granulozyten zeigen eine schwächere Expression von CD45, jedoch ein starkes SSC-Signal.
    - Erythrozyten zeigen kaum eine Expression von CD45 (daher Abgrenzung von anderen Populationen möglich).
    - Blasten weisen eine CD45-Expression auf, die in etwa der auf Granulozyten entspricht; beide Populationen sind jedoch durch deutliche Unterschiede im SSC-Signal gut voneinander zu trennen.
- weitere Charakterisierung: Auswählen einzelner dieser Populationen (Gating) oder deren isolierte Darstellung bzgl. weiterer Antigene; dadurch gelingt:
    - eine Linienzuordnung (z.B. lymphatisch versus myeloisch) der Zellen
    - die Bestimmung des Reifungsgrads (Expression von Progenitorantigenen versus Expression reifzelliger Antigene)
    - die Erfassung der für einzelne Krankheiten und deren Subentitäten spezifischen Muster der Expression verschiedener Antigene

Merke:

Entsprechend der Verdachtsdiagnose werden Antikörperpanel zusammengestellt und ausgewählt, die eine reproduzierbare Untersuchung und ein möglichst rasches Ergebnis gewährleisten.

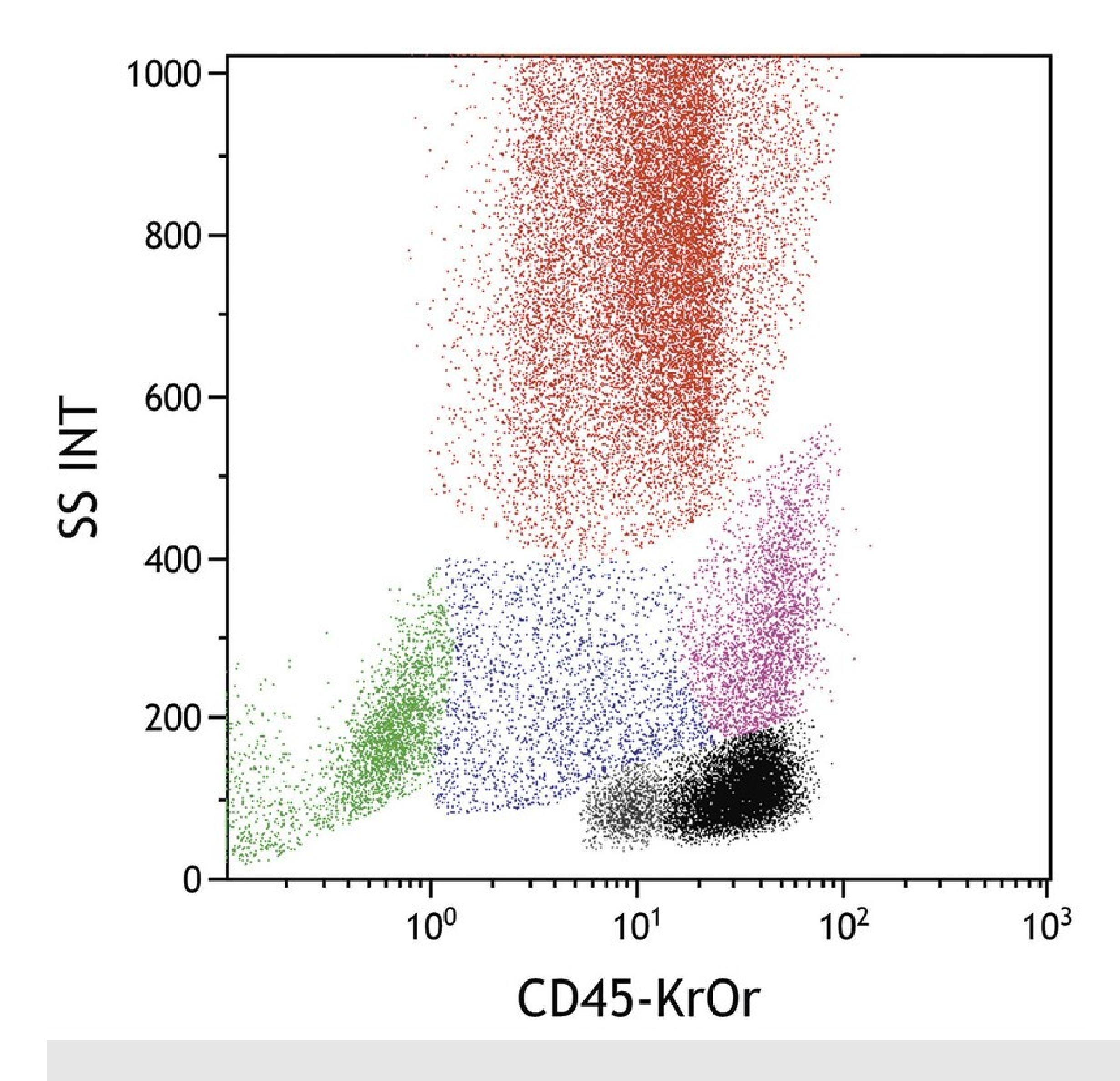


Abb. 117.1 Durchflusszytometrie.

Unterscheidung von Zellpopulationen im CD45-SSC-Plot (rot = Granulozyten, lila = Monozyten, schwarz = Lymphozyten, grau = Hämatogonen (unreife B-Lymphozyten), blau = myeloische Progenitorzellen, grün = erythrozytäre Zellen und zerstörte Zellen).

(Quelle: Kern W. Physikalische Grundlagen des Verfahrens. In: Kreuzer K, Hrsg. Referenz Hämatologie. Stuttgart: Thieme; 2018.)

(Quelle: Kern W. Physikalische Grundlagen des Verfahrens. In: Kreuzer K, Hrsg. Referenz Hämatologie. Stuttgart: Thieme; 2018.)

Ergebnisse

Typische Befunde bei verschiedenen Krankheiten

Akute Leukämien

- Die häufig nachweisbare Expression der Progenitorzellantigene CD34, CD133, CD117, TdT und CD1a erlaubt die Identifizierung einer akuten Leukämie, sofern die Zellpopulation mindestens 20% ausmacht.
- Die Linienzuordnung erfolgt dabei v.a. über die hoch linienspezifischen Antigene:
  - MPO, CD13 und CD33 (myeloisch)
  - cCD22, cCD79a und CD19 (B-lymphatisch)
  - c/sCD3 und CD7 (T-lymphatisch; c = zytoplasmatisch, s = membranständig)

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

- Die ALL wird auf dem Boden des Immunphänotyps in B-Vorläufer- und T-Vorläufer-ALL unterschieden und weiter entsprechend ihres Reifungsgrads unterteilt.
- Dabei findet die 1995 publizierte EGIL-Klassifikation weitgehend Anwendung (Tab. 117.1).

Tab. 117.1 Klassifikation der ALL nach EGIL [1].

B-Vorläufer-ALL				T-Vorläufer-ALL			
Antigen	Pro-B-ALL	c-ALL	Prä-B-ALL	Pro-T-ALL	Prä-T-ALL	kortikale T-ALL	reife T-ALL
cCD22	+	+	+	–	–	–	–

c: zytoplasmatisch; s: membranständig

B-Vorläufer-ALL				T-Vorläufer-ALL			
CD79α	+	+	+	–	–	–	–
CD19	+	+	+	–	–	–	–
cIgM	–	–	+	–	–	–	–
cCD3	–	–	–	+	+	+/–	–
sCD3	–	–	–	–	–	–/+	+
CD7	–	–	–	+	+	+	+
CD5	–	–	–	–	+/-	+	+
CD2	–	–	–	–	+/-	+	+
CD1a	–	–	–	–	–	+	–
CD4	–	–	–	–	–/+	+/–	+/–
CD8	–	–	–	–	–/+	+/–	+/–
CD10	–	+	+/–	–/+	–/+	–/+	–
HLA-DR	+	+	+	–/+	–/+	–	–
CD34	+	+	+	–/+	–/+	–	–
TdT	+	+	+	+	+	+	+/(–)

c: zytoplasmatisch; s: membranständig

Akute myeloische Leukämie (AML)

- Die AML weist häufig einen unreifen Phänotyp auf und exprimiert in der Regel die o.g. myeloischen Antigene.
- MFC ist essenziell für den Nachweis der akuten undifferenzierten myeloischen Leukämie und der akuten megakaryozytären Leukämie, da beide zytochemisch negativ und daher ohne MFC nicht von der ALL zu abzugrenzen sind.
- akute undifferenzierte myeloische Leukämie: Expressionsnachweis myeloischer Antigene bei fehlender Expression lymphatischer Antigene
- akute megakaryozytäre Leukämie: Nachweis der Expression der megakaryozytären Antigene CD41 und CD61
- Darüber hinaus wird bei der Diagnosestellung der AML häufig ein leukämieassoziierter aberranter Phänotyp nachgewiesen, mithilfe dessen minimale Resterkrankung (MRD) nachgewiesen und quantifiziert werden kann.
- Charakteristische Befunde in der MFC bei einigen, genetisch definierten AML-Entitäten; liegen diese Befunde vor, sollten die jeweiligen genetischen Untersuchungen spezifisch angestoßen werden:
  - Die akute Promyelozytenleukämie (APL) weist ein starkes Side-Scatter-Signal, eine Negativität für HLA-DR und eine starke Eigenfluoreszenz auf.
  - Die AML mit t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 geht typischerweise mit einer aberranten Koexpression von CD19 und CD56 einher.
  - Die AML M4Eo mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 weist auf den monozytären Zellen häufig eine Positivität für CD2 auf sowie auf den unreifen Zellen eine asynchrone Koexpression von CD15 und CD34.

Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL)

- Die MPAL zeichnet sich durch das gleichzeitige Vorliegen von myeloischen und lymphatischen Markern aus, ohne dass eine eindeutige Linienzuordnung möglich ist.
- Dabei wird die Beteiligung der jeweiligen Linie nach WHO wie folgt definiert [4]:
  - myeloisch: Myeloperoxidase-Positivität oder monozytäre Differenzierung
  - T-lymphatisch: Expression von CD3 (zytoplasmatisch oder membranständig)
  - B-lymphatisch:
    - starke Expression von CD19 und Expression mindestens von einem der Marker

CD79a, cCD22, CD10 oder

- schwache Expression von CD19 und Expression mindestens zwei der Marker CD79a, cCD22, CD10

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

- Charakteristisch für MDS in der MFC sind:
  - die Vermehrung myeloischer Progenitorzellen
  - die aberrante Expression bestimmter Antigene
- Nach den aktuellen Richtlinien des European LeukemiaNet (ELN) [2] gehört die MFC zu den empfohlenen diagnostischen Untersuchungen des MDS.

> **Merke:**
>
> Wichtig dabei sind die separate Beurteilung aller Zellreichen und die Berücksichtigung der Heterogenität des Immunphänotyps, da die verschiedenen Aberrationen nicht mit bestimmten MDS-Entitäten assoziiert sind.

Reife B-Zell-Neoplasien

- Ein großer Teil der reifen B-Zell-Neoplasien lässt sich anhand des Immunphänotyps identifizieren.
- Grundsätzlich lässt sich eine Leichtkettenrestriktion nachweisen.
- Die im Folgenden beschriebenen Befunde lassen sich in der Regel erheben, es gibt jedoch Abweichungen vom typischen Expressionsmuster.

Follikuläres Lymphom

- Das follikuläre Lymphom weist eine starke Oberflächenexpression von Ig auf (meist IgM) und ist darüber hinaus durch Positivität für CD19, CD20 und CD22 charakterisiert.
- Die meisten Fälle exprimieren zusätzlich CD23 und CD10.
- CD5 und CD11c werden nicht exprimiert.
- Recht charakteristisch ist die nur schwache Expression von CD19 und von CD10, die häufig beim follikulären Lymphom beobachtet wird.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

- Die Zellen des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms sind fragil und im Präparat für die MFC oft unterrepräsentiert.
- Expression von CD19, CD20 und CD22 vorhanden
- Häufig wird kein sIg exprimiert (insbesondere beim mediastinalen B-Zell-Lymphom).
- Neben der großen Zellgröße dient die Negativität von CD34 und TdT zur Differenzierung von lymphoblastischen Lymphomen.

Burkitt-Lymphom

- Das Burkitt-Lymphom weist eine Expression von CD19 und CD10 sowie eine starke Expression von Ig auf.
- Den großen Zellen entsprechend ist das Forward-Scatter-Signal stark, CD34 und TdT sind negativ.

T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien

- Die T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien weisen den Immunphänotyp von peripheren T-Lymphozyten und NK-Zellen auf und unterscheiden sich somit von thymischen und lymphoblastischen Erkrankungen.
- Koepression von CD3 und entweder CD4 und/oder CD8
- Mit αβ oder γδ weisen sie eine klonale T-Zell-Rezeptor-Expression auf.
- Diese Neoplasien unterscheiden sich von normalen T-Lymphozyten häufig durch den Verlust von T-Zellantigenen oder einer veränderten Expressionsintensität.

T-Zell- und NK-Zell-Large-granular-lymphocytic-Leukämie

- Im Gegensatz zu fast allen anderen T-Zell-Lymphomen weist die T-Zell-Large-granular-lymphocytic-Leukämie (T-Zell-LGL-Leukämie) in der Regel eine Proliferation CD8-positiver Zellen (positiv für CD3 und CD2) mit Koexpression von NK- Zellmarkern auf (meist CD57, auch CD11b, CD11c, CD16).
- Die NK-LGL-Leukämie unterscheidet sich von der T-LGL-Leukämie durch die Positivität von CD56 und die Negativität von CD3, CD4 und CD57.
- Beide Erkrankungen sind in der Regel CD25-negativ.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

- Die PNH ist eine erworbene klonale dysplastische Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle.
- Durch eine Mutation im PIC-A-Gen ist die Synthese des Ankerproteins Glykosylphosphatidyl-Inositol (GPI) gestört.
- Hieraus resultiert eine reduzierte Oberflächenexpression der GPI-verankerten Proteine CD55 und CD59, die für die Komplement-Regulierung notwendig sind und deren Fehlen die Hämolyseneigung bedingt.
- Durchflusszytometrie zum Nachweis der reduzierten Expression von CD55 und CD59 auf Erythrozyten und Leukozyten
- Nachweis der fehlenden Expression von CD14 auf Monozyten
- Nachweis der fehlenden Expression von CD16 und CD24 auf Granulozyten
- Das Reagenz FLAER (Fluorescence-labeled Aerolysin) bindet direkt an den GPI-Anker und kann über die fehlende Bindung PNH-Zellen in Granulozyten und Monozyten identifizieren.

Monitoring minimaler Resterkrankung (MRD)

- Das Monitoring minimaler Resterkrankung (MRD) gewinnt zunehmend an klinischer Bedeutung bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen.
- Die MFC bietet die Möglichkeit, bei Patienten in kompletter Remission die Menge residueller maligner Zellen zu quantifizieren.
- Das Ausmaß der MRD korreliert in vielen Fällen mit dem weiteren Krankheitsverlauf und findet daher seine Rolle in der Steuerung einer risikoadaptierten Therapie.
- Die Identifizierung der malignen Zellen und ihre Abgrenzung von normalen Zellen erfolgt über Unterschiede im Immunphänotyp. Diese Unterschiede sind entweder krankheitsspezifisch vorhanden (z.B. CD5-positive B-Zellen bei der CLL, CD45) oder müssen patientenspezifisch bestimmt werden (z.B. aberrante Expression lymphatischer Antigene bei der AML).

Mögliche Komplikationen

- Zentrale Bestandteile der Qualitätssicherung sind die täglich durchzuführenden internen Qualitätskontrollen sowie die Validierung eines jeden einzusetzenden Antikörperpanels.
- Sie tragen zur Erstellung valider Befunde ebenso wie die weiteren Aspekte eines Qualitätsmanagementsystems bei.
- Bei Knochenmarkaspiraten ist eine potenzielle Kontamination mit peripherem Blut zu berücksichtigen. Diese kann über die Zusammensetzung der Zellpopulationen abgeschätzt werden.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995; 9: 1783–1786
- [2] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.

Blood 2013; 122: 2943–2964

- [3] Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia 1994; 8: 1640–1645
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lympoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008

Schwere kombinierte Störungen der zellulären und humoralen Immunität (SCID)

Fabian Hauck

Steckbrief

Schwere kombinierte Störungen der zellulären und humoralen Immunität (SCID) sind angeborene Störungen der adaptiven Immunität und betreffen die Entwicklung und/oder Funktion der T-Zellen in variabler Kombination mit derjenigen der B- und/oder NK-Zellen. Klinisch manifestieren sie mit schweren akuten, chronischen und therapierefraktären Infektionen durch obligate und opportunistische Erreger, schwere Immundysregulation der Haut und Schleimhaut, Autoimmunität und (oligoklonaler) Lymphoproliferation. Die Krankheitslast führt zu einer Gedeih- und Entwicklungsstörung und unbehandelt in den ersten beiden Lebensjahren zum Tod. Kurativ ist in der Regel eine allogene hämatopoetische Zelltransplantation. Der schwere T-Zell-Mangel ist daher Zielerkrankung des erweiterten Neugeborenenscreenings.

Synonyme

- schwere kombinierte Immundefizienz
- schwerer kombinierter Immundefekt
- severe combined immune deficiency (SCID)

Keywords

- schwere kombinierte Immundefizienz
- schwerer kombinierter Immundefekt
- severe combined immune deficiency (SCID)
- SCID-Screening
- SCID-Neugeborenenscreening
- TREC-Screening
- allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)
- autologe hämatopoetische Stammzellgentherapie (SZGT)
- Enzymersatztherapie (ERT)

Definition

Schwere kombinierte Störungen der zellulären und humoralen Immunität (SCID) sind angeborene Störungen der adaptiven Immunität und betreffen die Entwicklung und/oder Funktion der T-Zellen in variabler Kombination mit derjenigen der B- und/oder NK-Zellen.

Epidemiologie

- Epidemiologische Daten zum SCID resultieren aus dem Neugeborenenscreening auf schweren T-Zell-Mangel (SCID-Screening, TREC-Screening [TREC = T-cell receptor excision circle]).

Häufigkeit

- Die Inzidenz für SCID liegt bei 1:58000.

Altersgipfel

- SCID manifestiert in den ersten Lebensmonaten.

Geschlechtsverteilung

- Mädchen und Jungen sind betroffen, aber es besteht aufgrund der X-chromosomal-rezessiven IL2RG-Defizienz eine leichte Jungenwendigkeit.

Prädisponierende Faktoren

- Es handelt sich um eine monogenetische Erkrankung.

Ätiologie und Pathogenese

- Ätiologie:
  - monogenetische Erkrankung
  - 20 genetische Entitäten
  - X-chromosomal-rezessiv, autosomal-rezessiv, autosomal-dominant (Tab. 118.1)
- Pathogenese: Entwicklungs- und/oder Funktionsstörung der T-Zellen kombiniert mit Entwicklungs-/ und/oder Funktionsstörung der B- und/oder NK-Zellen

Tab. 118.1 Schwere kombinierte Störungen der zellulären und humoralen Immunität [2].

Erkrankung	Gen	Vererbung	OMIM
T^-B^+ schwere kombinierte Immundefizienz*			
γc-Defizienz (X-SCID)	IL2RG	XL	308380
JAK3-Defizienz	JAK3	AR	600173
IL7Rα-Defizienz	IL7R	AR	146661
CD45-Defizienz	PTPRC	AR	151460
CD3δ-Defizienz	CD3D	AR	186790
CD3ε-Defizienz	CD3E	AR	186830
CD3ζ	CD3Z	AR	186780
Coronin-1A-Defizienz	CORO1A	AR	605000
LAT-Defizienz	LAT	AR	602354
SLP76-Defizienz	LCP2	AR	619374
T^-B^- schwere kombinierte Immundefizienz*			
RAG1-Defizienz	RAG1	AR	179615
RAG2-Defizienz	RAG2	AR	179616
Artemis-Defizienz	DCLRE1C	AR	605988
DNA-PKcs-Defizienz	PRKDC	AR	615966
Cernunnos/XLF-Defizienz	NHEJ1	AR	611290
DNA-Ligase-IV-Defizienz	LIG4	AR	601837
Adenosindesaminase(ADA)-Defizienz	ADA	AR	608958
AK2-Defizienz	AK2	AR	103020
aktivierte RAC2-Defizienz	RAC2	AD GOF	602049

AD: autosomal-dominant; AR: autosomal-rezessiv; GOF: gain-of-function; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (www.omim.org); XL = X-chromosomal rezessiv
*T^-B^+: T-Lymphozyten fehlen und B-Lymphozyten sind vorhanden; T^-B^-: T- und B-Lymphozyten fehlen.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Klassifikation anhand des Genotyps (z.B. ADA-SCID; Tab. 118.1) und (historisch) anhand des Immunphänotyps (z.B. $T^-B^-NK^-$, d.h. T-, B- und NK-Lymphozyten fehlen)
- Unterformen aufgrund hypomorpher Variante, somatischer Reversion, maternalem T-Zell-Engraftment (atypischer SCID), autologer oligoklonaler T-Zell-Expansion (Omenn-Syndrom)

Symptomatik

- akute oder chronische schwere oder therapierefraktäre Infektionen (häufig):

- systemische Virusinfektionen: Rotavirus, Norovirus, Rhino-/Enterovirus, respiratorisches Synzytial-Virus, Metapneumovirus, Adenovirus, (Para-)Influenzavirus, Herpes-simplex-Virus, Varizella-zoster-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus
- bakterielle Infektionen: Otitis media, Pneumonie, Osteomyelitis, Arthritis, Meningoenzephalitis, Sepsis
- fungale und parasitäre Infektionen (häufig): mukokutane Candidiasis durch Candida spp., P. jirovecii, C. parvum cholangitis, G. lamblia
- Infektionen mit attenuierten Lebendimpfstoffen (selten): Rotavirus, orale Poliovakzine, Masern/Mumps/Röteln/Varizellen, BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

- Immundysregulation (selten):
  - chronische Diarrhö
  - Lymphadenopathie und (Hepato-)Splenomegalie
  - Alopezie und Erythrodermie
  - Omenn-Syndrom (Erythrodermie, Splenomegalie, Eosinophilie, erhöhtes IgE) durch autologe oligoklonale T-Zellen
  - Pseudolymphom
- Graft-versus-Host-Erkrankung (selten):
  - Transplazentare maternale oligoklonale T-Zellen
  - Allogene oligoklonale T-Zellen aus nicht Leukozyten-depletierten Blutprodukten
- Gedeih- und Entwicklungsstörung (häufig)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnostik besteht aus:
  - Neugeborenenscreening auf schweren T-Zell-Mangel (SCID-Screening, TREC-Screening) (s. auch AWMF-Leitlinie Neugeborenenscreening, Registernummer 024–012)
  - Eigenanamnese, Impfanamnese, Familienanamnese
  - körperlicher Untersuchung
  - Laboruntersuchungen, insb. Immunphänotypisierung
  - Mikrobiologie
  - Sonografie, Echokardiografie, Röntgen
  - Genetik
- Bei klinischem sowie immunologischem V.a. SCID werden die Kinder ambulant und/oder stationär in einem Einzelzimmer mit Umkehrisolation betreut.
- Bis zum Ausschluss einer maternalen CMV-Positivität (CMV = Zytomegalievirus) wird ein Stillverzicht empfohlen.

Anamnese

- Eigenanamnese:
  - mögliche Pränataldiagnostik, Schwangerschaft und Geburt
  - Durchführung bzw. Ergebnis des TREC-Screenings auf schweren T-Zell-Mangel
  - Infektionen, Immundysregulation, Gedeih- und Entwicklungsstörung
  - Ernährung insb. mit (CMV-positiver) Frauenmilch
  - bisherige Therapie und Krankenhausaufenthalte
- Impfanamnese: stattgefundene Tot- und insb. Lebendimpfungen mit möglichen infektiösen Komplikationen
- Familienanamnese:

    - ethnische Herkunft
    - mögliche Konsanguinität
    - unklare familiäre Todesfälle
    - Geschwister
    - Kontakt mit an Infektionen erkrankten Personen
    - Auslandsaufenthalte

Körperliche Untersuchung

- Allgemein-, Ernährungs- und Entwicklungszustand
- akute oder chronische Infektionen
- akute und chronische Immundysregulation
- Lymphadenopathie
- (Hepato-)Splenomegalie
- syndromale Stigmata, insb. hinweisend auf ein DiGeorge-Syndrom oder eine CHARGE-Assoziation

Labor

- Die Labordiagnostik wird in immunologische Basisdiagnostik (Level 1 bei abnormalem TREC-Screening), immunologische Spezialdiagnostik (Level 2 bei dringend abnormalem TREC-Screening oder abnormaler Level-1-Diagnostik), Organdiagnostik, Genetik (bei abnormaler Level-2-Diagnostik) unterteilt.
- immunologische Basisdiagnostik (Level 1) an CID-Klinik der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262):
    - Differenzialblutbild
    - IgM, IgG, IgA, IgE
    - quantitative Immunphänotypisierung (Durchflusszytometrie) mit:
        - T-Zellen (CD3/CD4/CD8)
        - T-Zell-Naivität (CD45RA/CD45R0)
        - B-Zellen (CD19)
        - NK-Zellen (CD3/CD16/CD56)
- immunologische Spezialdiagnostik (Level 2) an CID-Zentrum der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262):
    - Differenzialblutbild
    - IgM, IgG, IgA, IgE
    - quantitative Immunphänotypisierung (Durchflusszytometrie) mit:
        - T-Zellen (CD3/CD4/CD8)
        - T-Zell-Naivität (CD45RA/CCR7)
        - rezente Thymusemigranten (CD4/CD31/CD45RA)
        - αβ- und γδ-T-Zellen (CD3/αβTCR/γδTCR)
        - TCRVβ-Repertoire-Analyse (TCRVβ = T-cell receptor V-beta)
        - B-Zellen (CD19)
        - NK-Zellen (CD3/CD16/CD56)
    - bei Nachweis relevanter T-Zell-Zahlen:
        - Analytik auf maternale T-Zellen
        - Lymphozytenproliferationstest (PHA und/oder anti-CD3/anti-CD3/CD28)
        - TCRVβ-Repertoire (insbes. bei Omenn-Syndrom)
        - ggf. zelluläre Radiosensitivitätsanalyse

        - ggf. ADA- (Adenosin-Desaminase) und PNP-Enzymaktivität (PNP = Purin-Nukleosid-Phosphorylase) und Stoffwechselmetabolite
- Genetik:
    - Sanger-Sequenzierung bei dezidiertem Verdacht (z.B. X-SCID)
    - Karyogramm mit FISH (z.B. Deletion 22q11.2; FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) bzw. Array-CGH (comparative genomic hybridization) bzw. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)
    - (Trio-)Exomsequenzierung oder Genomsequenzierung

Mikrobiologie

- Haut- und Schleimhautabstriche (Bakteriologie, Mykologie)
- Blut (Blutkultur, PCR [polymerase chain reaction] auf HIV [humanes Immundefizienzvirus], EBV [Epstein-Barr-Virus], CMV, ADV [Adenovirus])
- Atemwegssekret (Bakterien, Multiplex-PCR inkl. PCJ [Pneumocystis jirovecii] und CMV)
- Stuhl (Bakterien, Parasiten, Multiplex-PCR)
- Urin (Bakteriologie, CMV)
- ggf. CMV-PCR aus 1. Neugeborenenscreening-Karte

Kulturen

- Bei Nachweis eines bakteriellen oder fungalen Erregers sollte immer eine Kultur mit Testung der entsprechenden Antibiotika und Antimykotika erfolgen.

Serologie

- Serologien sind bei SCID in der Regel nicht aussagekräftig und daher i.d.R. zu unterlassen.

Molekularbiologie

- Multiplex-PCRs zum mikrobiologischen Screening sind sinnvoll (kleines Blutvolumen, hohe Abdeckung), müssen aber häufig gezielt auf atypische oder opportunistische Erreger komplettiert werden.

Bildgebende Diagnostik

- Organdiagnostik

Sonografie

- Sonografie des Abdomens (Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Darmwandverdickung)
- Sonografie von Thymus und Halsgefäßen

Echokardiografie

- Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße

Röntgen

- Röntgen-Thorax (Infiltrate, interstitielle Pneumonie, Thymusschatten) nach Ausschluss zellulärer Radiosensitivität

CT

- CT-Thorax bei auffälligem Röntgen-Thorax und nach Ausschluss zellulärer Radiosensitivität

Instrumentelle Diagnostik

- zur Erregerdiagnostik bei entsprechendem klinischem Verdacht

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- bei chronischem Erbrechen oder anderen Symptomen des oberen Magen-Darm-Trakts ggf. indiziert

Koloskopie

- bei chronischer Diarrhö ggf. indiziert

ERCP

- bei chronischer Hepatopathie und V.a. Infektion mit C. parvum ggf. indiziert

Rektoskopie/Proktoskopie

- bei chronischer Diarrhö ggf. indiziert

Bronchoskopie

- bei Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung zur Durchführung einer bronchoalveolären Lavage ggf. indiziert (Bakteriologie, Virologie, Parasitologie)

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

- In seltenen Fällen können eine Histologie, Zytologie und klinische Pathologie erforderlich sein.

Knochenmarkdiagnostik

- Bei unklarer Zytopenie kann eine Knochenmarkdiagnostik erforderlich sein.

Lymphknotendiagnostik

- Bei unklarer Lymphadenopathie kann eine Lymphknotendiagnostik erforderlich sein.

Ergussdiagnostik

- Bei unklarer Ergussbildung kann eine Ergussdiagnostik erforderlich sein.

Histologische Mukosadiagnostik

- Bei unklarer Mukositis kann eine Mukosadiagnostik erforderlich sein.

Histologische Diagnostik der Haut

- Bei unklarer Dermatitis und Erythrodermie kann eine Hautdiagnostik erforderlich sein.

Histologische Leberdiagnostik

- Bei unklarer Hepatopathie kann eine Leberdiagnostik erforderlich sein.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 118.2

Tab. 118.2 Differenzialdiagnosen von SCID.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Frühgeburtlichkeit mit physiologischer Lymphozytopenie	häufig	Frühgeburtlichkeit <32+0 SSW und klinische ohne Infektion und/oder Immundysregulation	Anstieg der Lymphozyten im Verlauf bzw. unauffällige immunologische Basisdiagnostik
schwere anderweitige neonatale (infektiöse) Erkrankung mit sekundärer Lymphozytopenie	häufig	klinisches Bild einer Neugeboreneninfektion oder anderer schwerer neonatologischer Komplikationen	Anstieg der Lymphozyten im Verlauf bzw. unauffällige immunologische Basisdiagnostik
HIV-Infektion	gelegentlich	maternale HIV-Infektion oder Risikoanamnese	PCR auf HIV1/2

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
fetale Exposition mit maternaler immunsuppressiver oder zytostatischer Therapie	gelegentlich	maternale Anamnese einer rheumatologischen oder onkologische Systemerkrankung bzw. Organtransplantation mit entsprechender Medikation	Anstieg der Lymphozyten im Verlauf bzw. unauffällige immunologische Basisdiagnostik
Chylothorax mit Verlust von Lymphozyten und Eiweiß	selten	iatrogen oder spontane Traumata und ggf. Fieber, Dyspnoe und Pleuraerguss	Nachweis von Chylomikronen im Pleuraerguss
intestinale Lymphangiektasie mit Verlust von Lymphozyten und Eiweiß	selten	Steatorrhö, Ödeme, Ergüssen, Anasarka	Hypoalbuminämie, intestinaler Eiweißverlust, intestinale Histologie

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine Therapie sollte immer an einem SCID-Zentrum der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie erfolgen (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262) und besteht aus allgemeinen Maßnahmen, Pharmakotherapie und zellbasierten Verfahren.

Allgemeine Maßnahmen

- Umkehrisolation i.d.R. in klinischem Umfeld zur Verhinderung von Infektionen
- Stillpause und bei CMV-Positivität der Mutter Abstillen zur Verhinderung einer CMV-Infektion
- keine Totimpfungen (nicht effektiv) und keine Lebendimpfungen (verursachen opportunistische Impfinfektionen)

Pharmakotherapie

- Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol 5mg/kg (TMP-Anteil) in 2 ED p.o. 3× pro Woche
- Immunglobuline 0,4–0,5g/kg i.v. alle 3–4 Wochen oder 0,1–0,2 g/kg s.c. alle 1–2 Wochen
- während der RSV-Saison Palivizumab 15mg/kg monatlich i.m. (Kostenübernahme klären)
- Nystatin 100000IE/d p.o. 3× tgl. (3×1ml)
- bei ADA-SCID Enzymersatztherapie mit Elapegademase 0,2–0,4mg/kg alle 1–2 Wochen i.m. (Kostenübernahme klären)
- bei Immundysregulation ggf. immunsuppressive Therapie mit z.B. Glukokortikoiden wie Prednisolon 1–2mg/kg in 2ED p.o. oder i.v.

Zellbasierte Verfahren

- Zellbasierte Verfahren sind hochindividuell und sollten immer an einem SCID-Zentrum der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie erfolgen (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262).

Stammzelltransplantation

- Die allogene hämatopoetische Zelltransplantation ist kurativ und sollte als hochindividuelles Verfahren immer an einem SCID-Zentrum der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie erfolgen (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262).
- Die autologe hämatopoetische Gentherapie ist gegenwärtig nur für den ADA-SCID zugelassen.
- Es befinden sich weitere SCID-spezifische Gentherapien in der Entwicklung.

Nachsorge

- Die Nachsorge nach einem zellbasierten Verfahren findet im entsprechenden SCID-Zentrum statt (https://kinderimmunologie.de/?page_id=262).

Verlauf und Prognose

- Unbehandelt nimmt der SCID in den ersten beiden Lebensjahren einen tödlichen Ausgang.
- Der Therapieerfolg der zellbasierten Verfahren hängt entscheidend vom Gesundheitszustand des Patienten ab und kann bei Infektionsfreiheit und fehlender Immundysregulation >90% Heilung erreichen [1].

Prävention

- Bei bekannter Familiarität kann eine Prävention im Rahmen der humangenetischen und pränatal-medizinischen Gegebenheiten erfolgen

Literatur

Quellenangaben

- [1] Pai SY, Logan BR, Griffith LM et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. N Engl J Med 2014; 371: 434–446
- [2] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022; 42: 1473–1507

Wichtige Internetadressen

- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie: https://kinderimmunologie.de
- Deutsche Selbsthilfe für Angeborene Immundefekte: www.dsai.de

Quelle:

Hauck F, Kern W. Immunologie. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11ETTGXV